

# LEUCOPENIE LEUCOCITOSI

Prof. MICHELE MALAGOLA



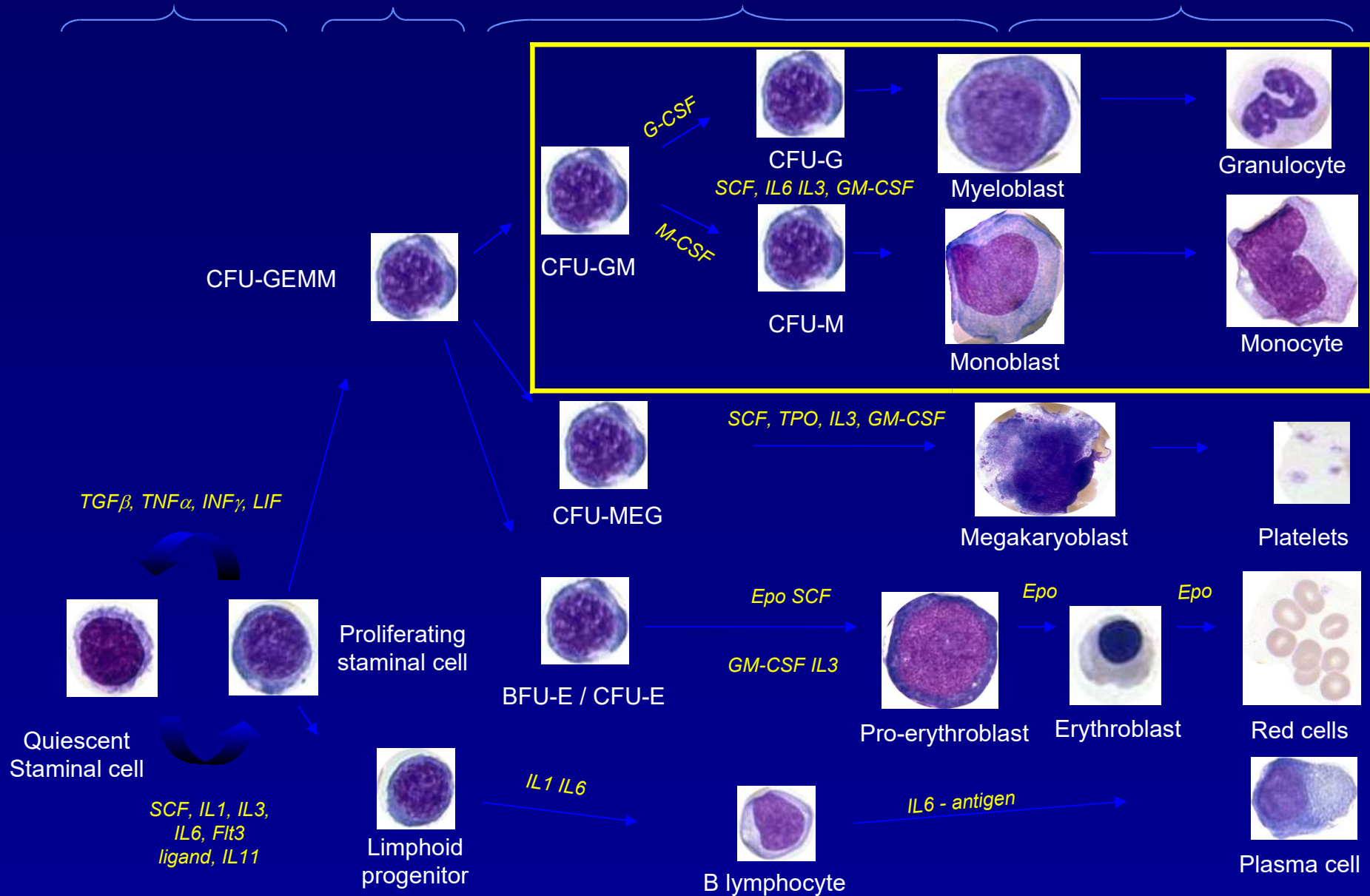
Cattedra di Ematologia  
USD-Trapianti di Midollo Osseo per Adulti

SELF RENEWAL

COMMITMENT

PRECURSOR EXPANSION

TERMINAL DIFFERENTIATION

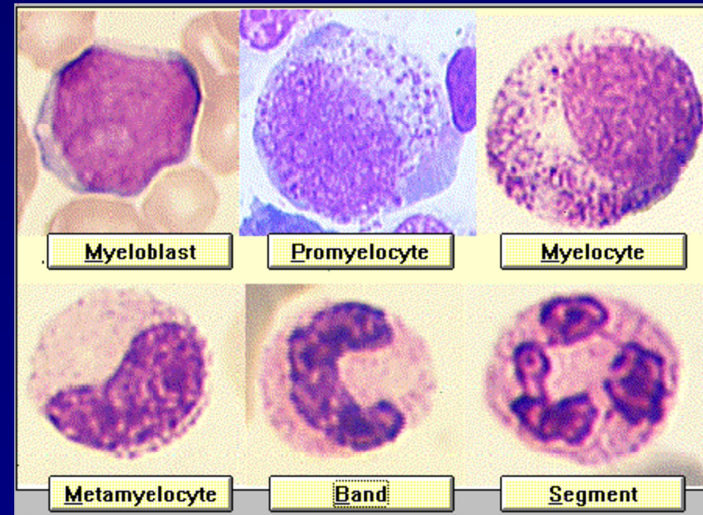
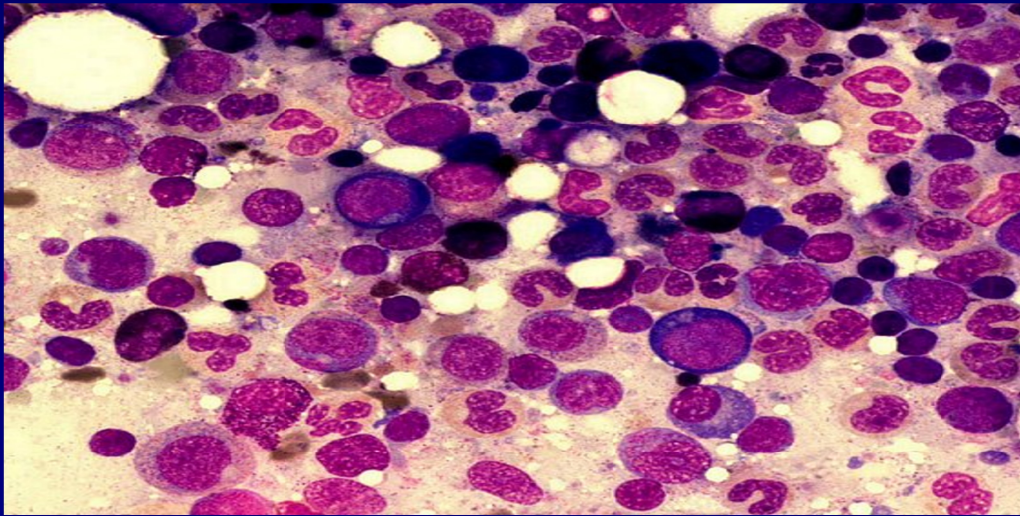


Emopoiesi normale

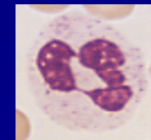
Granulopoiesi



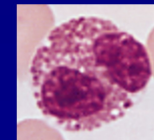
# GRANULOPOIESI



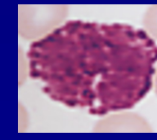
Ha luogo nel midollo osseo



Neutrofilo



Eosinofilo



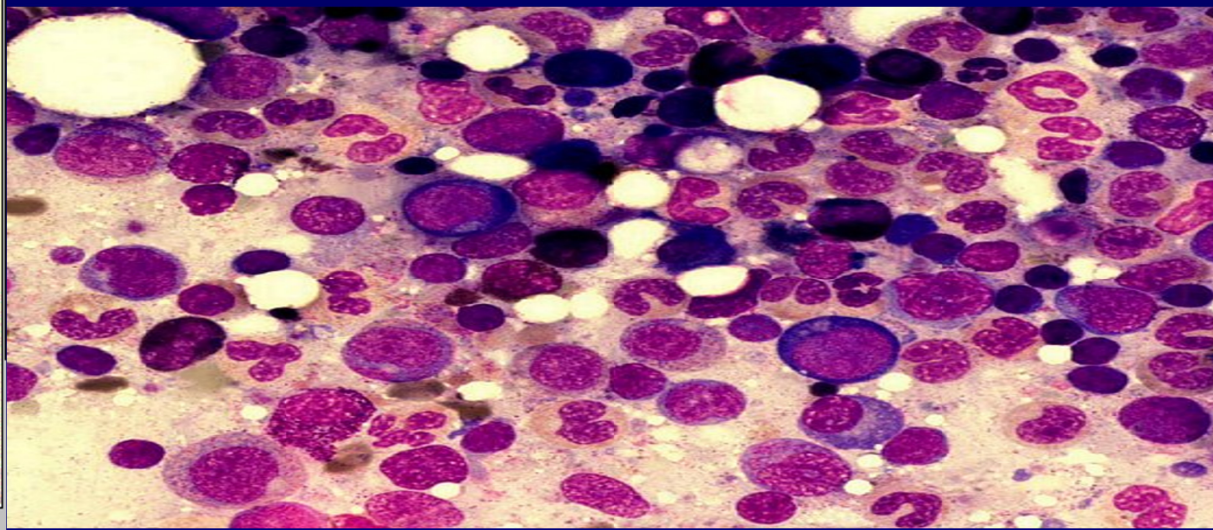
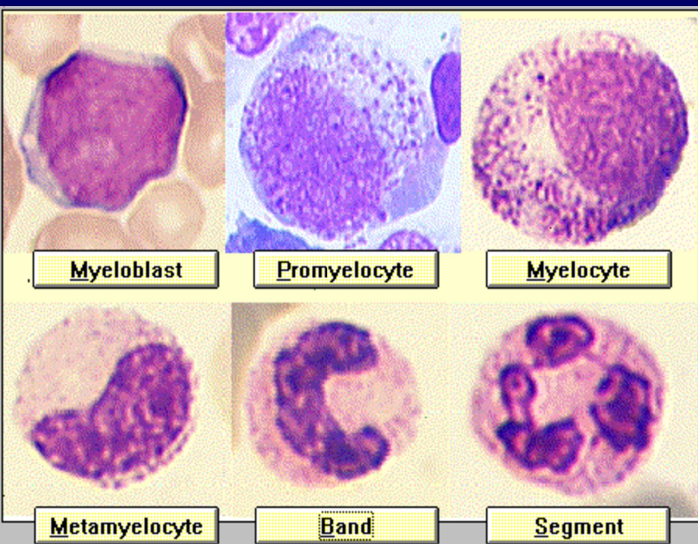
Basofilo

E' costituita da una serie di **pools morfologici/funzionali**

(insieme di cellule con caratteristiche e funzioni simili),

- **Pool proliferante** (MB, PMC e MC)
- **Pool maturativo** (MB, PMC, MC, MMC, Gran)
- **Pool di deposito** (Gran) →  $5-6 \times 10^9$  gran/Kg



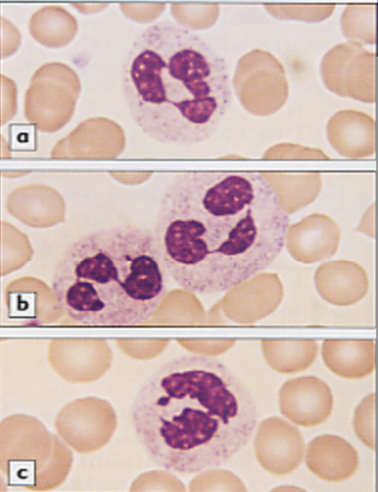


# LABORATORIO

**Il rischio di infezioni correla in modo inversamente proporzionale con il numero dei PMN**

<u><i>PMN</i></u>	<b>1.0 - 1.8 X 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>lieve</b>
	<b>0.5 - 1.0 X 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>moderata</b>
	<b>&lt; 0.5 X 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>severa</b>

**Fig. 1.62** Normal red cells: mean 8  $\mu\text{m}$  in diameter with minor variations in size and shape. The majority show a central pale area of diminished staining. Platelets, 1–3  $\mu\text{m}$  across, are also evident.



**Fig. 1.65a–c** Normal neutrophils: (a–c) mature forms showing typical nuclear lobe separation by fine filaments; normal segmented neutrophils may show up to five lobes; (c) a 'Barr body' is attached to a lobe of the nucleus, which is typical of a female neutrophil and results from the possession of two X chromosomes.



# NEUTROPENIE

## Difetti quantitativi

+/-

## Difetti qualitativi

**Grado**

**Tasso di declino**

**Durata**

Anomalie della **fagocitosi**

Anomalie della **migrazione**

Anomalie della **distruzione**  
dei batteri ingeriti

**Isolata o associata ad altre anomalie (globuli  
rossi/piastrine)**



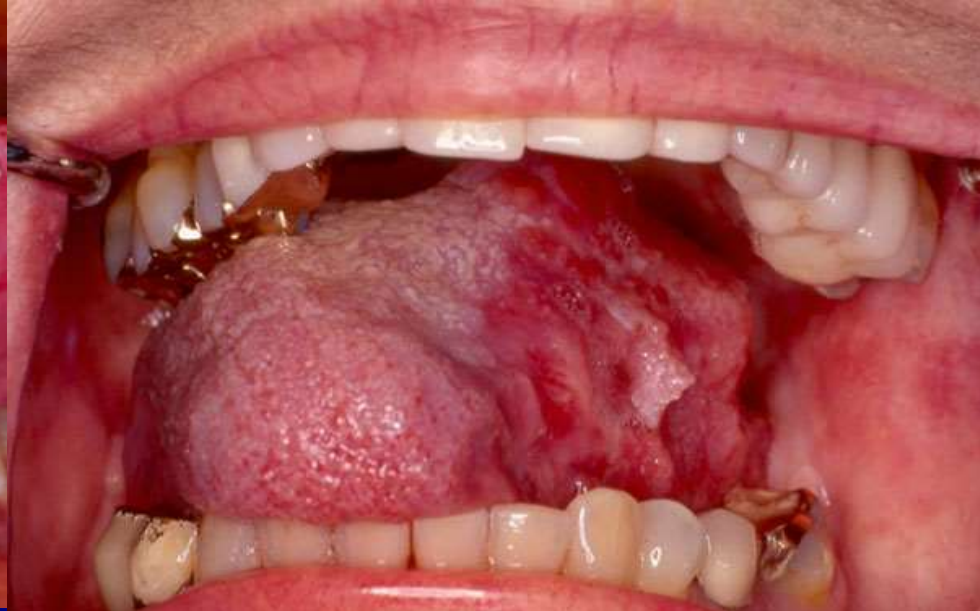
# NEUTROPENIE

## Co-fattori che influenzano il rischio di infezioni

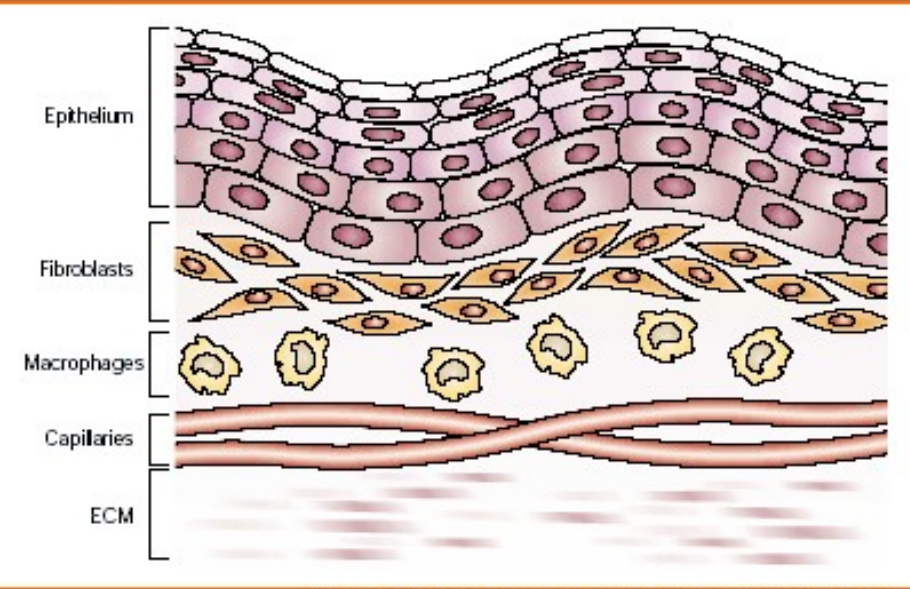
- **Velocità di insorgenza**
- **Durata**
- **Concomitante monocitopenia, linfopenia, ipo- $\gamma$ \***
- **Integrità cute e mucose**
- **Condizioni generali del paziente**
- **Co-morbidity (diabete)**

\* Kiriakou et al. Ann Haematol. 1997





Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)



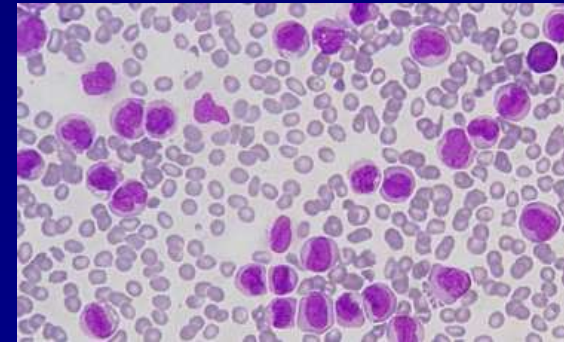
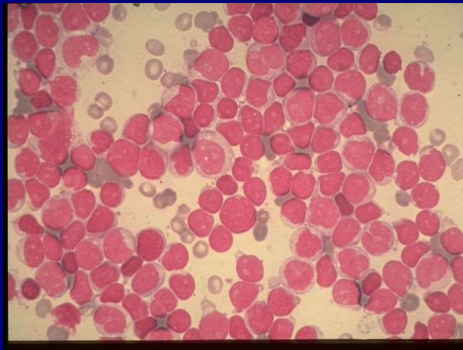
Source: Nat Rev Cancer © 2004 Nature Publishing Group



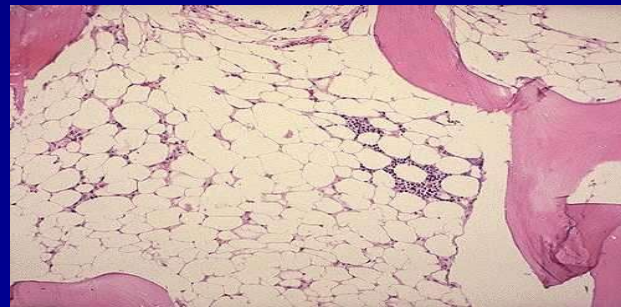
# NEUTROPENIE

➤ Nel contesto di disordini che coinvolgono più linee cellulari

➤ Nel midollo infiltrato da neoplasia



➤ Dopo Chemioterapia



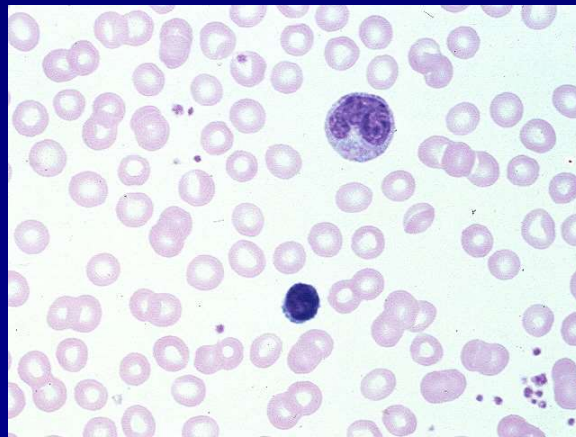
**Neutropenia non selettiva**





# NEUTROPENIE

- Senza coinvolgimento di altre linee cellulari



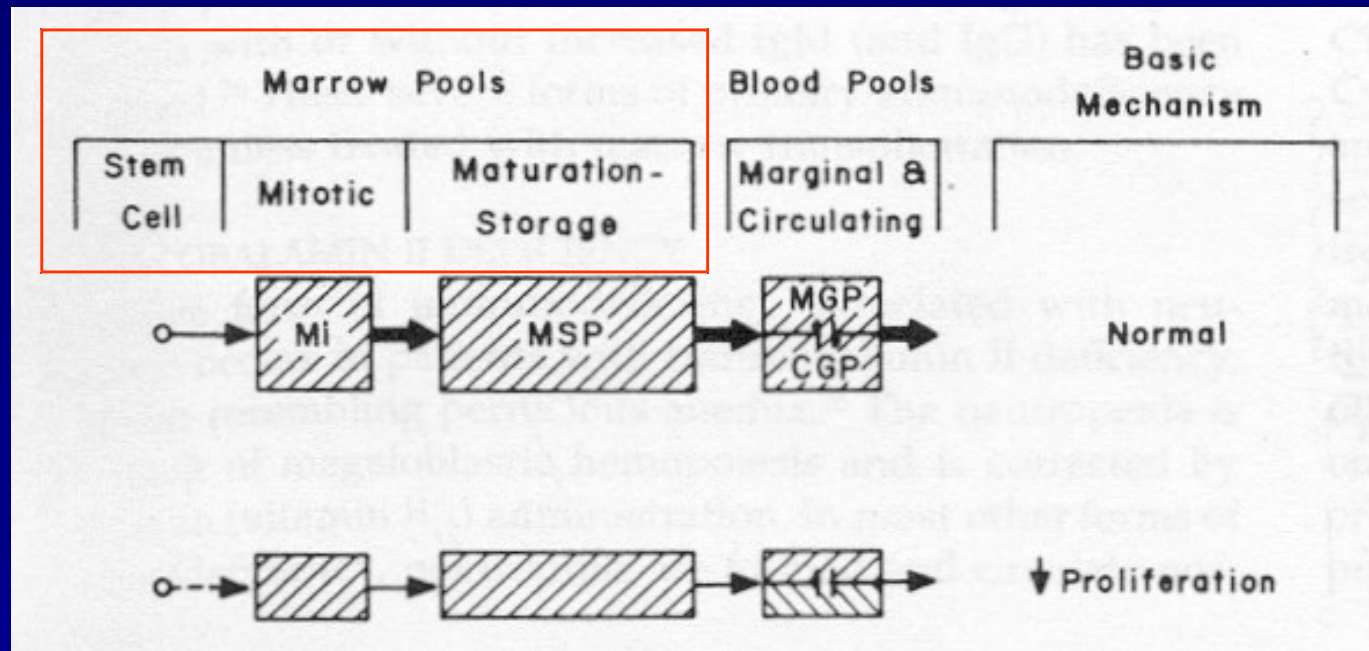
- Con o senza difetti qualitativi

**Neutropenia selettiva**



# NEUTROPENIE

## *Difettiva produzione*

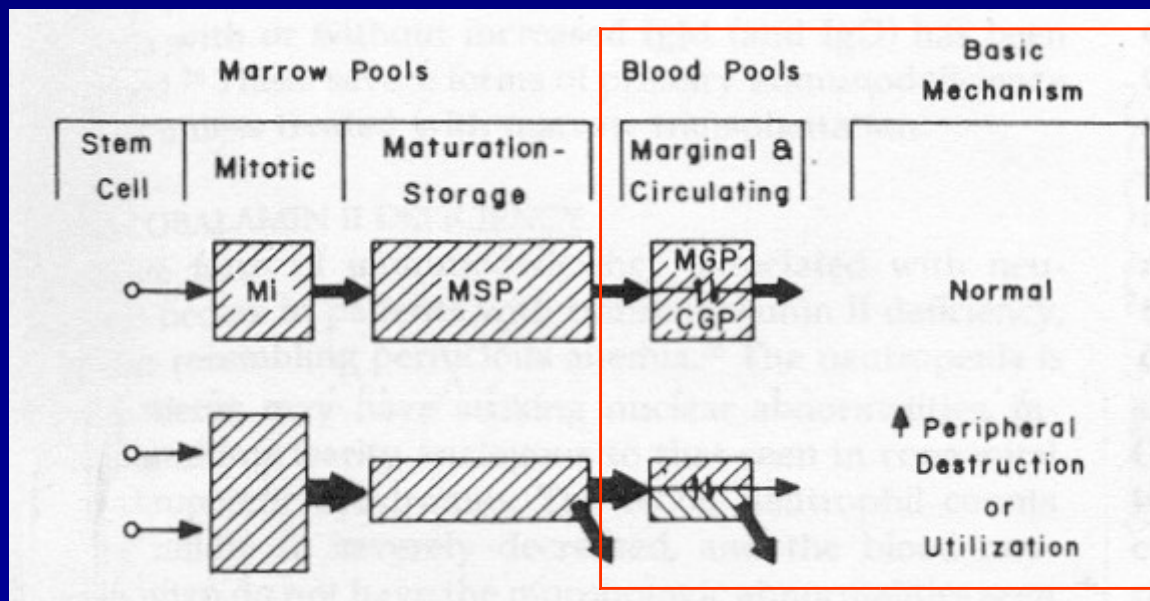


- Malattie della CS emopoietica (Leucemie, aplasie midollari,...)
- Chemioterapia
- Cause selettive (citochine infiammatorie che inibiscono la GP)

# NEUTROPENIE

## *Disordini della distribuzione e del turnover*

Generalmente attribuibili a cause immunologiche



# **NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE**

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



# NEUTROPENIA CICLICA

- **Bambini e Adulti**
- **Episodi ricorrententi di neutropenia (ogni 21 gg)**
- **Neutropenia della durata di 3 – 6 giorni**
- **Difettiva regolazione della CS**
- **Malessere, febbre, adenopatie, mucosite**
- **Infezioni cutanee e respiratorie**
- **Terapia (?) (prednisone, androgeni, G/GM-CSF)**



# **NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE**

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**



# Neutropenia cronica idiopatica

## ➤ Bambini e Adulti

### ➤ Benigna

GP normale; no clinica

### ➤ Sintomatica

Infezioni da G-, Pseudomonas ed E Coli

### ➤ Terapia

Antibiotici, G-CSF



# **NEUTROPENIE SELETTIVE e ISOLATE**

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Assenza di altre patologie associate**

- **Neutropenia ciclica**
- **Neutropenia cronica idiopatica**
- **Neutropenia autoimmune**
- **Neutropenia neonatale da alloimmunizzazione**





# Neutropenie immuni

## Meccanismi di insorgenza della neutropenia immune

### *Anticorpi anti-neutrofili*

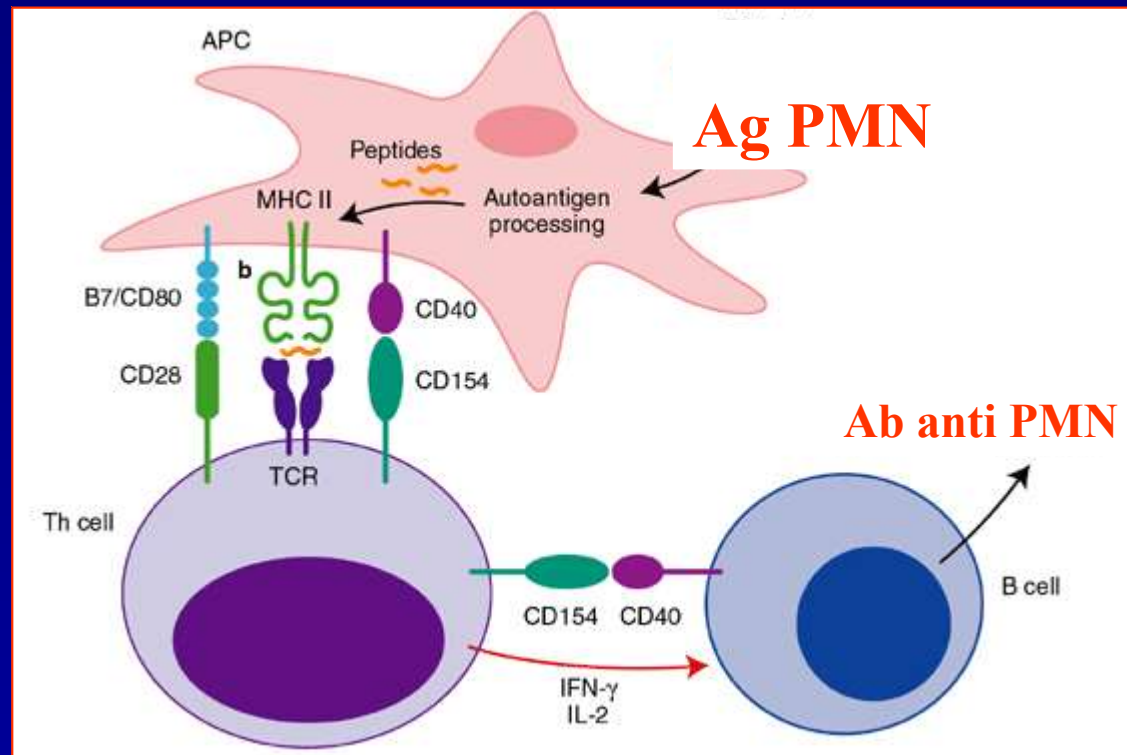
### *Difficile da studiare:*

- test per identificare Ab anti PMN non ottimali
- test per valutare il meccanismo di danno ai PMN difficili
- PMN sono fragili
- Tendenza all'aggregazione in vitro
- Fagocitosi dei complessi Ag-Ab



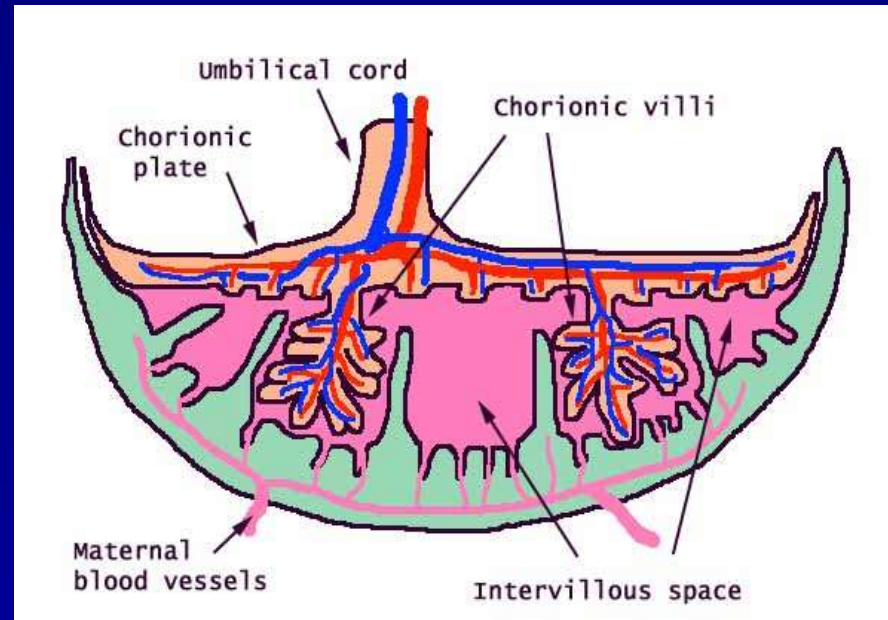
# Neutropenia autoimmune

- Neutropenia selettiva
- Ab anti PMN
- Andamento generalmente benigno, con remissioni spontanee
- Talora risposte ai corticosteroidi



# Neutropenia neonatale alloimmune

- Passaggio transplacentare di IgG materne dirette contro Ag paterni sui PMN
- Incidenza: 1:2.000 neonates
- Durata: 2 – 4 mesi
- Lieve / Severa
- Terapia: - Plasma-Exchange (?)



# NEUTROPENIE SELETTIVE e ASSOCIATE A PATOLOGIE/CONDIZIONI NON NEOPLASTICHE

- **Condizioni in cui solamente (o prevalentemente) i neutrofili sono in numero ridotto**
- **Associazione con altre patologie o condizioni specifiche**

- **Neutropenia associata a malattie autoimmuni sistemiche**  
(LES, collagenopatie, AR,...)

- **Neutropenia da farmaci**  
(antiinfiammatori, antibiotici, antidepressivi, anticonvulsivanti, antiistaminici anti-H2, antimalarici, farmaci tiroidei, cardiovascolari, diuretici, ipoglicemizzanti)



# Neutropenia da farmaci

## *Reazioni idiosincrasiche a diversi farmaci*

- Analgesici e FANS
- Antibiotici
- Anticonvulsivanti
- Antidepressivi
- Anti-H2
- Antimalarici
- Farmaci anti-tiroidei
- Diuretici
- Ipoglicemizzanti
- Sedativi

### **Tossicità dose-dipendente:**

interferenza del farmaco con la sintesi proteica o la replicazione cellulare

### **Tossicità non dose-dipendente:**

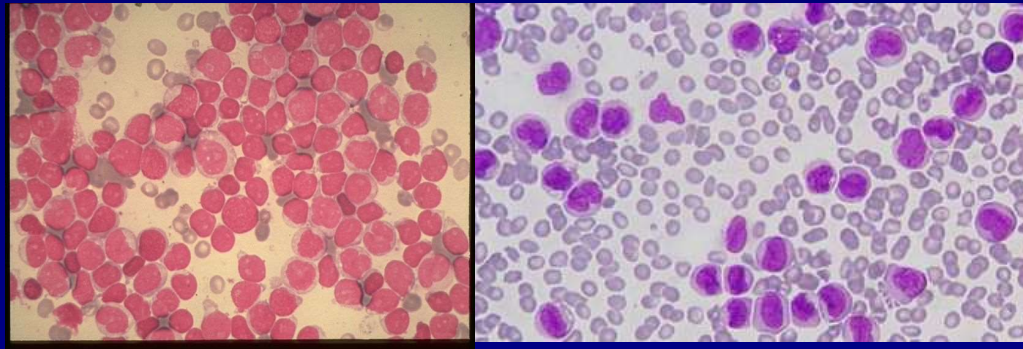
origine allergica/immunologica, simile al meccanismo osservato nelle anemie emolitiche da farmaci



# LEUCOCITOSI

➤ Nel contesto di disordini che coinvolgono più linee cellulari

➤ Secondarie a infiltrazione leucemica



➤ Secondarie ad infezioni

## Leucocitosi

1. neutrofile
2. con linfocitosi
3. con eosinofilia
4. con monocitosi
3. con blastosi



# Mononucleosi infettiva: eziologia e patogenesi



- **Malattia frequente tra i 17 e i 25 anni**
- **Infezione dei Ly B da parte di un Herpes virus**  
**(Virus di Epstein-Barr)**
- **Il virus “trasforma” i linfociti B** rendendoli in grado di proliferare e sopravvivere più a lungo di un linfocito normale (**processo autolimitantesi**)
- **Espansione reattiva dei Ly T** diretti contro i nuovi antigeni che vengono espressi dalle cellule infettate
- **Produzione di Ab** di varia specificità e con vari bersagli

# Mononucleosi infettiva: Clinica, diagnosi e terapia

- **Infezione virale acuta:** malessere, febbre/febbricola, tumefazioni linfoghiandolari laterocervicali
  - Eritema diffuso, splenomegalia
  - Leucocitosi con linfocitosi (simili a linfoblasti)
    - Ab eterofili (Paul-Bunnell) e Ab anti-EBV
- Innalzamento delle transaminasi e talora della bilirubina
  - **Guarigione spontanea**
  - Raramente servono steroidi (complicanze epatiche e immunologiche)





# Mononucleosi infettiva: Diagnosi differenziale

Quadro ematologico periferico caratteristico: **linfocitosi**

**MA**

A volte alterazioni importanti del numero e  
della morfologia dei linfociti

**DD con Leucemie acute linfoblastiche**

**Mononucleosi:** numero di eritrociti e piastrine generalmente normale

In casi eccezionali aspirato midollare

